

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationschirurgie

der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner



**ENTWICKLUNG UND VALIDIERUNG VON INNOVATIVEN VERFAHREN ZUR
RISIKOSTRATIFIZIERUNG IN DER LEBER- UND TRANSPLANTATIONSCHIRURGIE**

Habilitationsschrift

Für das Fach Viszeralchirurgie

Vorgelegt von

Dr. med. Dr. med. Univ. Nikolaus Caspar Börner

2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Teilprojekte der Habilitationsschrift	7
2.1 Innovative Verfahren zur Risikostratifizierung und Ressourcenallokation in Leber und Transplantationschirurgie	7
2.1.1 A Novel Deep Learning Model as a Donor-Recipient Matching Tool to Predict Survival after Liver Transplantation.	7
2.1.2. A custom build multidimensional medical combined imputation application for a transplantation dataset.....	8
2.1.3. Regional transplant rates depend more on physician-dependent variables than on proximity to transplant center.....	10
2.1.4. Frequent follow-up of delisted liver transplant candidates is necessary. An observational study about characteristics and outcome of delisted liver transplant candidates.	11
2.1.5. Patient expectations shape convalescence after major liver surgery - A prospective, randomized study.....	12
3. Zusammenfassung	14
4. Originalarbeiten	18
5. Literatur	20
6. Danksagung	22

1. Einleitung

Leberchirurgische Eingriffe und Lebertransplantationen werden weltweit durchgeführt. Mit 748 im Jahr 2022 in Deutschland erfolgten Lebertransplantationen ist eine Stagnation der Anzahl an Lebertransplantationen festzustellen.[1] Des Weiteren gibt es ca. 120 chirurgische Zentren in Deutschland, welche jährlich bis zu 300 Leberresektion durchführen.[10] In den letzten Jahren konnte aufgezeigt werden, dass die Zentralisierung von chirurgischen Eingriffen die Qualität der Versorgung erhöht und das Risiko für den Patienten verringert.[15, 22, 29] Des Weiteren ist durch die zunehmende Standardisierung von OP-verfahren die Mortalität und Morbidität deutlich reduziert worden.[13] Bei zunehmendem Patientenzahlen und den immer weiter zunehmenden Kosten im Gesundheitswesen sind wir unabdingbar auf eine Optimierung von prä-, peri- und postoperativen Abläufen angewiesen.[20] Die Genesung nach einem chirurgischen Eingriff und die daraus resultierende Dauer des Krankenhausaufenthalts nach einer Operation sind wichtige Indikatoren für die Qualität der Versorgung und eine der am häufigsten gestellten Fragen bei präoperativen Konsultationen.[16] Darüber hinaus steht das Gesundheitswesen in einer alternden Gesellschaft mit einem zunehmend komplexen Patientenkollektiv vor der Aufgabe, die medizinischen Anforderungen zu erfüllen und gleichzeitig die Nachhaltigkeit der verfügbaren Ressourcen zu wahren. Eine Optimierung der Risikostratifizierung und Ressourcenallokation ist notwendig.

Die Lebertransplantation (LT) kann eine heilende und lebensverlängernde Therapie für Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium darstellen. Die Überlebensrate der Patienten nach der Transplantation sowie die Überlebensrate und Funktionalität des Transplantats steigt in den letzten Jahren kontinuierlich weiter an.[7] Da wir in einer Zeit des Organmangels leben, besteht eine große Lücke zwischen Angebot und Nachfrage.[21, 23] Der MELD-Score

(Model of Endstage Liver Disease) wird in Deutschland zur Organzuteilung angewandt. Er basiert auf drei Laborwerten (Bilirubin, Kreatinin und INR), die in einer logarithmischen Rechenformel kombiniert werden. Der resultierende MELD-Wert liegt zwischen 6 und 40 und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein leberkranker Patient die nächsten 90 Tage überleben wird. Aufgrund des Mangels an verfügbaren Organen in Deutschland beträgt die durchschnittliche Wartezeit für eine Lebertransplantation etwa 2 Jahre. Zum Zeitpunkt der Transplantation haben die Patienten im Durchschnitt einen MELD-Score von 35 Punkten. Daher sind die Patienten schwer krank und befinden sich häufig auf der Intensivstation.

Einige Lebererkrankungen werden nicht durch das MELD-System erfasst. Zum Beispiel führt das hepatozelluläre Karzinom nur selten zu einer Erhöhung der Laborwerte, geht jedoch ohne eine Operation oder Transplantation mit einer schlechten Überlebensrate einher.[28] Diese Patienten erhalten bei Diagnosestellung als Ausnahme Bonuspunkte (Standard Exceptions), die alle 3 Monate erhöht werden (match-MELD). Die Voraussetzungen hierfür werden von Eurotransplant speziell bei der Anmeldung zur Transplantation überprüft. Das System des MELD und des match-MELD ist in den letzten Jahren, gerade in Deutschland immer wieder kritisch diskutiert und reevaluiert worden.[27] Dieser Allocationsprozess kann möglicherweise durch künstliche Intelligenz optimiert und so den sich ändernden Bedürfnissen angepasst werden. Künstliche Intelligenz hat in vielen Bereichen der Medizin Einzug gehalten und ist seit kurzem auch im Bereich der Organtransplantation auf dem Vormarsch.[3, 9, 18, 19] Die Möglichkeit, das Ergebnis nach einer Lebertransplantation vorherzusagen, verspricht, eines der langjährigen Probleme der Organtransplantation zu lösen:

Was ist die perfekte Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger?

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir ein neuartiges Deep-Learning-basiertes Spender-Empfänger-Zuweisungssystem für Lebertransplantationen entwickelt und validiert.

Der erste Schritt zur Lebertransplantation ist die Evaluation zur Listung für eine Transplantation. Der Zugang zur Warteliste repräsentiert einen der wichtigsten Schritte bei der Verwirklichung von Gerechtigkeit in der Versorgung leberkranker Patienten. Das Fehlen einer einheitlichen Überweisungs-, Bewertungs- und Auflistungspraxis untergräbt die Verpflichtungen der Transplantationsgemeinschaft. Es kann dazu führen, dass Menschen, die von einer Lebertransplantation profitieren könnten, die Versorgung vorenthalten wird. Wie bereits in USA aufgezeigt werden konnte, gibt es Unterschiede im Zugang zur Organtransplantation für ethnische Minderheiten, Frauen, Patienten mit niedrigerem sozioökonomischem Status oder unzureichender Versicherung. Eine weitere Gruppe, die möglicherweise eingeschränkten Zugang zu Transplantationsdiensten hat, sind ländliche Bewohner.[2] Im Rahmen dieser Arbeit haben wir aufgezeigt, welche regionalen und Expertise bedingten Unterschiede es in der Evaluation zur Lebertransplantation in Bayern, repräsentativ für Deutschland, gibt.

Des Weiteren ist das Management von Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation ein wichtiger Schlüssel zur Verbesserung des Transplantationsergebnisses und der Überlebensrate.[17] Nach jeder Änderung des Patientenstatus oder des Krankheitsverlaufs muss neu entschieden werden, welche Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation verbleiben und welche aus der Warteliste gestrichen, um so die kurz- und langfristigen Ergebnisse der Lebertransplantationen sowie den Nutzen für die Patienten zu erhöhen. Während die Kriterien für die Aufnahme von Lebertransplantationskandidaten gut bekannt sind, sind die Kriterien für die Streichung von der Warteliste nur unzureichend definiert. Die Entscheidung, einen Patienten von der Liste zu streichen, hängt vom klinischen Konsens aller Mitglieder eines Transplantationsteams ab und hat weitreichende klinische, soziale und ethische Auswirkungen. In der Eurotransplant-Region

werden etwa 15 % der Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet sind, später wieder aus der Liste gestrichen, ohne transplantiert zu werden [14]. Die Gründe für das Delisting sind oft vielschichtig und müssen regelmäßig validiert und kontrolliert werden.[24]

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den aktuellen Stellenwert von innovativen Verfahren zur Risikostratifizierung und Ressourcenallokation in der Leber- und Transplantationschirurgie aufzuzeigen. Des Weiteren wurde eine Analyse der vorhandenen Prozesse durchgeführt, um hieraus mögliche Optimierungen abzuleiten. Im folgenden Abschnitt werden die Originalarbeiten, welche die kumulative Habilitationsschrift bilden, zusammengefasst und dargestellt.

2. Teilprojekte der Habilitationsschrift

2.1 Innovative Verfahren zur Risikostratifizierung und Ressourcenallokation in Leber und Transplantationschirurgie

A Novel Deep Learning Model as a Donor-Recipient Matching Tool to Predict Survival after Liver Transplantation. J Clin Med, 11(21). <https://doi.org/10.3390/jcm11216422> (IF: 4.964)
Börner, N., Schoenberg, M. B., Pöschke, P., Heiliger, C., Jacob, S., Koch, D., Pöllmann, B., Drefs, M., Koliogiannis, D., Böhm, C., Karcz, K. W., Werner, J., & Guba, M. (2022).

2.1.1 A Novel Deep Learning Model as a Donor-Recipient Matching Tool to Predict Survival after Liver Transplantation.

Das "digitale Zeitalter" im Bereich der Medizin ist das neue "Hier und Jetzt". Künstliche Intelligenz hat in vielen Bereichen der Medizin Einzug gehalten und seit kurzem auch im Bereich der Organtransplantation. Organe sind nach wie vor eine knappe Ressource. Die Möglichkeit das Ergebnis einer Lebertransplantation voraussagen zu können, verspricht eines der langjährigen Probleme der Organtransplantation zu lösen. Was ist die perfekte Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger? Im Rahmen dieser Arbeit entwickelten und validierten wir ein neuartiges Deep-Learning-basiertes Spender-Empfänger-Zuordnungssystem für Lebertransplantationen. In dieser Studie wurden die Daten aller Lebertransplantationspatienten zwischen 2004 und 2019 am universitären Transplantationszentrum in München erhoben. Unser Ziel war ein transparentes und interpretierbares „Deep Learning Framework“ zu entwickeln, um das Ergebnis nach einer Lebertransplantation vorherzusagen. Ein individuell entworfenes neuronales Netzwerk wurde entwickelt, um die einzigartigen Anforderungen von Transplantationsdaten zu erfüllen. Die verwendeten Metriken zur Bestimmung der Modellqualität und seines Leistungsniveaus sind

Accuracy, cross-entropie-loss und F1 score sowie der AUC-score. Insgesamt wurden 529 Transplantationen mit insgesamt 1058 übereinstimmenden Spender- und Empfängerbeobachtungen in die Datenbank aufgenommen. Die kombinierte Vorhersage aller Ergebnisparametern war 95,8 % (accuracy) (cross-entropy loss von 0,042). Die Vorhersage des Todes innerhalb des Krankenhauses gelang mit einer accuracy von 94,3 % (cross-entropy loss von 0,057). Der F1-score lag im Durchschnitt bei 0,899 während der AUC-score bei 0,940 lag. Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass das Netzwerk als zuverlässiges Instrument zur Vorhersage des Überlebens dient. Es bietet neue Einblicke in das Potenzial von Deep Learning zur Unterstützung medizinischer Entscheidungen. Insbesondere im Bereich der Transplantation ist ein AUC-Score von 94% sehr wertvoll. Dieses neuronale Netzwerk ist einzigartig, da es transparente und leicht interpretierbare Daten nutzt. Eine weitere Validierung muss vor der Anwendung in einem klinischen Kontext durchgeführt werden und wird aktuell durchgeführt.

A custom build multidimensional medical combined imputation application for a transplantation dataset. Computer Methods and Programs in Biomedicine Update, 2, 100083.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmpbup.2022.100083>(IF 7.027)

Börner, N., Schoenberg, M. B., Pöschke, P., Pöllmann, B., Koch, D., Drefs, M., Koliogiannis, D., Böhm, C., Werner, J., & Guba, M. (2022).

2.1.2. A custom build multidimensional medical combined imputation application for a transplantation dataset.

Die Methoden der Datenwissenschaft sind gewachsen, um komplexe medizinische Probleme zu lösen. Jedoch sind die Datensätze noch oft unvollständig. In dieser Studie entwickelten und validierten wir eine neuartige multidimensionale medizinische kombinierte Imputation

(MMCI), um vielschichtige und segmentierte Datensätze zu analysieren, wie sie in Lebertransplantationsregistern vorkommen.

Die multidimensionale medizinische kombinierte Imputationsanwendung (MMCI) ist eine Pipeline miteinander verbundener Methoden, um segmentierte klinische Daten mit der höchsten Genauigkeit zu imputieren. Zwei verschiedene vollständige Datensätze wurden im initialen Testverfahren verwendet, ein Transplantationsdatensatz (TxData) und ein multivariater Wisconsin-Brustkrebs (Diagnose) Datensatz (BcData). Für beide Datensätze wurden die gängigsten Imputationsmethoden getestet und ihre Accuracy (ACC) mit der neuen MMCI (Random Forests und Logistic Regression model) verglichen. In dem TxData übertrafen MMCI RF und MMCI LR die anderen Imputationsalgorithmen hinsichtlich der ACC. Der MMCI LR war der überlegene Algorithmus für bis zu 10 % der fehlende Werte mit ACC = 91,9 (bei 5% fehlenden Werten) bis 90,6 (bei 10% fehlenden Werten). Der MMCI RF war am genauesten mit ACC = 89,9 bei 20% fehlenden Werten bis zu einer ACC = 89,4 bei 30% fehlenden Werten. Alle anderen etablierten Imputationsalgorithmen zeigten unterlegene ACC-Werte, wobei die MF und MICE-Ergebnisse nahe dem ACC von 90% zeigten. In dieser Studie wird die MMCI als neuartige Imputationspipeline zur Verarbeitung segmentierter und vielschichtiger klinischen Daten validiert. Die MMCI erwies sich als exakter als die etablierten Imputationsmethoden bei der Analyse von 5-30% fehlender Daten. Diese Studie rechtfertigt zukünftige Studien, um den Wert der MMCI bei der Vorhersage fehlender Werte in verschiedenen Datensätzen zu untersuchen.

2.1.3. Regional transplant rates depend more on physician-dependent variables than on

Regional transplant rates depend more on physician-dependent variables than on proximity to transplant center. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 408(1), 191. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02874-9> (IF:2.3)

Payani, E., Börner, N., Kolliogiannis, D., Brunner, S., Klein, I., Ehmer, U., Denk, G., Lange, C. M., Ograja, K., Dietrich, P., Werner, J., & Guba, M. (2023). *shared first

proximity to transplant center.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Ungleichheiten im Zugang zur Lebertransplantation in Bayern, bzw. Deutschland, aufzudecken. Zu diesem Zweck wurde die jährliche Transplantationsrate pro 1 Million Einwohner für die jeweiligen Bezirke anhand der aggregierten Postleitzahlen des Wohnorts der transplantierten Patienten ermittelt. Die untersuchten Variablen waren die Nähe und die Reisezeit zum nächstgelegenen Transplantationszentrum sowie die Versorgungskategorie des regionalen Krankenhauses. Darüber hinaus haben wir bewertet, ob der Leiter der Gastroenterologie am regionalen Krankenhaus, über das Lebertransplantationskandidaten überwiesen werden, an einem Lebertransplantationszentrum ausgebildet wurde. In unseren Ergebnissen konnten wir keinen direkten Zusammenhang zwischen der Nähe oder der Reisezeit zum nächstgelegenen Transplantationszentrum und dem Zugang zur Lebertransplantation nachweisen. Die multivariate Regressionsanalyse zeigt jedoch, dass die Lebertransplantationsausbildung ($p < 0,0001$) des Chefarztes (Gastroenterologen) des regionalen Krankenhauses der entscheidendste unabhängige Faktor für den Zugang zur Lebertransplantation innerhalb eines Bezirks war. Somit konnten wir zeigen, dass die Transplantationserfahrung des Leiters der Gastroenterologie an einem regionalen Krankenhaus ein unabhängiger Faktor für die regionale Transplantationsrate ist. Daher scheint es wichtig zu sein, außerhalb der Transplantationszentren über eine gewisse

Lebertransplantationsexpertise zu verfügen, um potenzielle Transplantationskandidaten richtig zu identifizieren und zuzuweisen.

Frequent Follow-Up of Delisted Liver Transplant Candidates Is Necessary: An Observational Study about Characteristics and Outcomes of Delisted Liver Transplant Candidates. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(18):5880. <https://doi.org/10.3390/jcm12185880> (IF 3.9)
Payani E., Koliogiannis D., Schoenberg MB, Koch D., Eser-Valeri D., Denk G., Rehm M., Schäfer S., Ehmer U., Kremer AE., Meiser B., Werner J., Guba M.O. & **Börner N.**

2.1.4. Frequent follow-up of delisted liver transplant candidates is necessary. An observational study about characteristics and outcome of delisted liver transplant candidates.

Diese Beobachtungsstudie konzentriert sich auf die Merkmale und das Überleben von Patienten, die von der Warteliste für eine Lebertransplantation gestrichen wurden. Die Bewertung des Überlebens nach Streichung von der Liste und eine regelmäßige Nachuntersuchung der Patienten nach der Streichung sind wichtige Schlüssel, um die Überlebensrate von Patienten mit Leberversagen nach der Streichung zu verbessern. Innerhalb dieser Studie wurden die von der Lebertransplantations-Warteliste gestrichenen Kandidaten in folgende Gruppen eingeteilt: (1) "zu gesund" (54%) oder (2) "zu krank" (22%) für eine Transplantation, (3) Probleme mit der Therapietreue (12%) oder (4) geändertes Therapieziel (11%). Das 5-Jahres-Überleben nach der Streichung betrug in diesen Gruppen jeweils 84%, 9%, 50% und 68%. Weniger als 3% der gestrichenen Patienten mussten erneut auf die Warteliste gesetzt werden. Die klinische Entscheidung des multidisziplinären Transplantationsteams war ausreichend genau, um zwischen Patienten, die eine

Lebertransplantation benötigen, und denen, die nach einer stabilen Erholung der Leberfunktion von der Liste gestrichen wurden, zu unterscheiden. Die Bewertung des Überlebens nach der Streichung kann als ergänzendes Maß dienen, um Unterschiede in den Praktiken der Zentren zu bewerten und das kumulative Risiko für die Mortalität nach der Streichung abzuschätzen.

Patient expectations shape convalescence after major liver surgery - A prospective, randomized study. *Int J Surg*, 94, 106128. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2021.106128> (IF 13.4)
Börner, N., Weniger, M., Nossek, J., Kuonath, A., Schoenberg, M., Bösch, F., Angele, M., Frey, D., Werner, J., & Guba, M. (2021).

2.1.5. Patient expectations shape convalescence after major liver surgery - A prospective, randomized study.

Mehrere Studien deuten auf einen wichtigen Einfluss der Patientenerwartungen hinsichtlich operativer Ergebnisse hin. Wir haben die Hypothese aufgestellt, dass die Erwartungen der Patienten hinsichtlich der Dauer des postoperativen Aufenthalts die Genesung nach Leberresektionen beeinflussen. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden Patienten, die vor der Operation entweder informiert wurden, dass sie voraussichtlich 7-10 Tage (kurzer Arm) oder 12-16 Tage (langer Arm) nach großen Leberresektionen (≥ 4 Segmente) bleiben würden, miteinander verglichen. Zusätzlich wurden psychologische Merkmale mithilfe von Fragebögen erfasst und die Zeit bis zur Erfüllung objektiver Entlassungskriterien [nur orale Schmerzmittel, erster Stuhlgang, Fähigkeit feste Nahrung zu vertragen, volle Mobilisierung, keine Komplikationen, die eine Vollnarkose erfordern ($>CD IIIa$)] wurde als primärer Endpunkt definiert. Die Patienten im kurzen Arm erreichten die objektiven Entlassungskriterien nach 8,39 Tagen (SD 3,60), während die Patienten im langen

Arm 12,73 Tage (SD 3,43) benötigten ($p = 0,001$). Die tatsächliche Aufenthaltsdauer im kurzen Arm betrug 12,00 Tage (IQR 8-16) und im langen Arm 19,3 Tage (IQR 14-26) ($p = 0,008$). Eine ausgeprägtere Selbstwirksamkeit korrelierte mit einer früheren Erfüllung der objektiven Entlassungskriterien ($p = 0,048$), während Patienten, die einen hohen Wert auf ihre Gesundheit legten, mehr Zeit benötigten ($p = 0,049$). Somit konnten wir in der Studie zeigen, dass die Erwartung einer kürzeren Aufenthaltsdauer zu einer schnelleren objektiven, körperlichen Genesung der Patienten nach großen Leberresektionen führt.

3. Zusammenfassung

Das Ziel der oben aufgeführten Publikationen ist die Entwicklung und Validierung von Verfahren zur Optimierung der prä-, post- und perioperativen Abläufe in der Leber- und Transplantationschirurgie. Es konnte aufgezeigt werden, dass ein „Deep Learning“ basiertes neuronales Netzwerk als zuverlässiges Instrument zur Vorhersage des Überlebens dient. Darüber hinaus schafft es neue Einblicke in das Potenzial von Deep Learning zur Unterstützung medizinischer Entscheidungen. Das in der Habilitationsschrift beschriebene neuronale Netzwerk ist einzigartig, da es transparente und leicht interpretierbare Daten nutzt. In der Europäischen Datenschutzgrundverordnung von 2018 wurden berechtigte Bedenken gegen Blackbox-Vorhersagen geäußert.[26] Zu den Bedenken gehört nicht nur die Undurchsichtigkeit des Modells selbst, sondern auch die Notwendigkeit, die Kontrolle über die Daten, die Verarbeitung und die Interpretation der erzielten Ergebnisse zu behalten. Unsere Datenauswahl und -verarbeitung war speziell darauf ausgerichtet, diese Bedenken zu berücksichtigen. Da fehlende Daten in medizinischen Archiven allgegenwärtig sind, haben wir unsere eigene Imputationsmethode entwickelt. Sie hat sich als präziser erwiesen als die bereits bekannten Imputationsalgorithmen.[5] Künstliche Intelligenz bietet die Möglichkeit, die riesige Datenmenge im Bereich der Transplantationsmedizin so zu nutzen, dass der medizinische Verlauf von Organtransplantationen optimiert werden kann. In Bezug auf die Interpretation der resultierenden Vorhersagen schlagen wir vor, ein KI-unterstütztes nutzenbasiertes Allokationskonzept zu erstellen. Die modernen Allokationszielmetriken wie der DRI, MELD-Score, SOFT-Score und BAR-Score haben sich als erfolgreich erwiesen, um das günstigste Ergebnis vorherzusagen. Allerdings werden diese Scores bisher dafür kritisiert, dass sie ungenau, intransparent und statisch sind. [4, 8, 18]

Ein KI-unterstütztes nutzenbasiertes Allokationskonzept mit dem Überlebensgewinn als Zielmetrik wäre flexibler und könnte die beste Annäherung an eine perfekte Allokationspraxis

darstellen. Bevor dieses Modell oder ein ähnliches als Hilfsmittel am Krankenbett verwendet werden kann, müssen die Ergebnisse in einer randomisierten klinischen Studie extern bestätigt werden, idealerweise in einem multizentrischen Umfeld.

In den oben aufgeführten Beobachtungsstudien wird dargestellt, dass eine regelmäßige Validierung und Kontrolle der Listungs- und Delistungsprozesse entscheidend ist. Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass die klinische Entscheidung des multidisziplinären Transplantationsteams ausreichte, um zwischen Patienten zu unterscheiden, die eine Lebertransplantation benötigen und solchen, die nach einer stabilen Erholung der Leberfunktion von der Warteliste gestrichen wurden. Das Verständnis für das Überleben nach Streichung von spezifischen Patientengruppen kann dem interdisziplinären Transplantationsteam helfen, den individuellen Transplantationsnutzen in verschiedenen Phasen der transplantationsbezogenen Versorgung einzuschätzen.

Mehrere Berichte aus den Vereinigten Staaten (USA) und dem Vereinigten Königreich (UK) beschreiben ungleichen Zugang zur Lebertransplantation auf verschiedenen Ebenen, bei der Aufnahme in die Warteliste, den Praktiken der Streichung von der Liste und der Zuweisung von Spenderorganen.[12, 30] In diesem Zusammenhang wurden Rasse, Geschlecht, Versicherungsstatus, aber auch die Nähe zum nächsten Transplantationszentrum als Faktoren für Disparitäten identifiziert.[6, 11]

Wir konnten zeigen, dass die Transplantationserfahrung des behandelnden Gastroenterologen ein unabhängiger Faktor für die regionale Transplantationsrate ist. Es erscheint daher umso wichtiger zu sein, dass außerhalb der Transplantationszentren eine breite Lebertransplantationsexpertise zu Verfügung steht, um potenzielle Transplantationskandidaten richtig zu identifizieren und zuzuweisen. Desweiteren impliziert es, dass regionale Versorgungsstrukturen gestärkt werden müssen, um den Zugang zur Lebertransplantation

überall sicherzustellen, unabhängig von der vorherigen Erfahrung des überweisenden Arztes mit Lebertransplantationen.

Darüber hinaus inkludiert die Habilitationsschrift eine prospektive randomisierte klinische Studie welche aufzeigt, dass die Erwartung einer kürzeren Aufenthaltsdauer zu einer schnelleren objektiven, körperlichen Genesung der Patienten nach großen Leberresektionen führt. Die daraus resultierende Führung der Patienten ist in unserem Klinikum in den klinischen Alltag übergegangen. Die Studie zeigt drei zentrale Ergebnisse. Erstens beeinflussen die Erwartungen der Patienten an ihre postoperative Verweildauer maßgeblich die Zeit bis zur klinischen Genesung. Zweitens beeinflussen diese Erwartungen nicht nur die Zeit bis zur Genesung im Allgemeinen, sondern auch vegetative somatische Funktionen wie beispielsweise den Stuhlgang. Drittens können die Erwartungen der Patienten von Klinikern genutzt werden, um bessere postoperative Ergebnisse zu erzielen. Der Effekt der Modulation von Patientenerwartungen ist für die Schmerzbehandlung gut beschrieben, hier verbessert die Modulation von Patientenerwartungen vor der Behandlung mit verbalen Vorschlägen, Konditionierung und mentaler Vorstellungskraft die Wirksamkeit der Schmerzbehandlung, insbesondere bei experimentell induzierten und akuten Schmerzen.[25] Entsprechend legen diese Ergebnisse nahe, dass in der vorliegenden Studie die Erwartung einer kürzeren Verweildauer zu der Erwartung einer früheren Schmerzlinderung führte. Diese Hypothese wird durch die Feststellung gestützt, dass Patienten im kurzen Arm etwa drei Tage früher als diejenigen im langen Studienarm auf intravenöse Analgetika verzichteten. Die Nutzung des therapeutischen Umfelds und der Interaktion zwischen Patienten und Gesundheitsdienstleister ist ein einfaches und effektives Mittel, um die Zeit bis zur Genesung zu verkürzen. Insbesondere die präoperative Modulation hat einen wichtigen Einfluss auf objektive biologische Entlassungskriterien.

Zusammengefasst zeigt die vorliegende kumulative Habilitation den Prozess von der Entwicklung bis zur Validierung von innovativen Verfahren zur Risikostratifizierung in der Transplantationschirurgie. Des Weiteren zeigt sie die Möglichkeiten der Optimierung in der Prä-, Peri- und Postoperativen Versorgung von Patienten nach Leber- und Transplantationschirurgischen Eingriffen.

4. Originalarbeiten

Die schriftliche Habilitationsleistung besteht aus folgenden publizierten Originalarbeiten:

1. **Börner, N.**, Schoenberg, M. B., Pöschke, P., Heiliger, C., Jacob, S., Koch, D., Pöllmann, B., Drefs, M., Koliogiannis, D., Böhm, C., Karcz, K. W., Werner, J., & Guba, M. (2022). A Novel Deep Learning Model as a Donor-Recipient Matching Tool to Predict Survival after Liver Transplantation. *J Clin Med*, 11(21). <https://doi.org/10.3390/jcm11216422> (IF: 4.964)
2. **Börner, N.**, Schoenberg, M. B., Pöschke, P., Pöllmann, B., Koch, D., Drefs, M., Koliogiannis, D., Böhm, C., Werner, J., & Guba, M. (2022). A custom build multidimensional medical combined imputation application for a transplantation dataset. *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update*, 2, 100083. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cmpbup.2022.100083> (IF: NA)
3. Payani, E., **Börner, N.**, Koliogiannis, D., Brunner, S., Klein, I., Ehmer, U., Denk, G., Lange, C. M., Ograja, K., Dietrich, P., Werner, J., & Guba, M. (2023). Regional transplant rates depend more on physician-dependent variables than on proximity to transplant center. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 408(1), 191. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02874-9> (IF:2.3) *shared first
4. Payani E., Koliogiannis D., Schoenberg MB, Koch D., Eser-Valeri D., Denk G., Rehm M., Schäfer S., Ehmer U., Kremer AE., Meiser B., Werner J., Guba M.O. & **Börner N.** Frequent Follow-Up of Delisted Liver Transplant Candidates Is Necessary: An Observational Study about Characteristics and Outcomes of Delisted Liver Transplant Candidates. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(18):5880. <https://doi.org/10.3390/jcm12185880> (IF 3.9)
5. **Börner, N.**, Weniger, M., Nossek, J., Kuonath, A., Schoenberg, M., Bösch, F., Angele, M., Frey, D., Werner, J., & Guba, M. (2021). Patient expectations shape convalescence after major

liver surgery - A prospective, randomized study. *Int J Surg*, 94, 106128.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2021.106128> (IF 13.4)

5. Literatur

1. 2022 D-J DSO.
2. Axelrod DA, Guidinger MK, Finlayson S et al. (2008) Rates of solid-organ wait-listing, transplantation, and survival among residents of rural and urban areas. *Jama* 299:202-207
3. Ayllón MD, Ciria R, Cruz-Ramírez M et al. (2018) Validation of artificial neural networks as a methodology for dono' recipient matching for liver transplantation. *Liver Transplantation* 24
4. Boecker J, Czigany Z, Bednarsch J et al. (2019) Potential value and limitations of different clinical scoring systems in the assessment of short- and long-term outcome following orthotopic liver transplantation. *PLoS One* 14:e0214221
5. Börner N, Schoenberg MB, Pöschke P et al. (2022) A custom build multidimensional medical combined imputation application for a transplantation dataset. *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update* 2:100083
6. Bryce CL, Chang CC, Angus DC et al. (2010) The Effect of Race, Sex, and Insurance Status on Time-to-Listing Decisions for Liver Transplantation. *J Transplant* 2010:467976
7. Duffy JP, Kao K, Ko CY et al. (2010) Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 252:652-661
8. Elwir S, Lake J (2016) Current Status of Liver Allocation in the United States. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 12:166-170
9. Ershoff BD, Lee CK, Wray CL et al. (2020) Training and Validation of Deep Neural Networks for the Prediction of 90-Day Post-Liver Transplant Mortality Using UNOS Registry Data. *Transplantation Proceedings* 52:246-258
10. Filmann N, Walter D, Schadde E et al. (2019) Mortality after liver surgery in Germany. *British Journal of Surgery* 106:1523-1529
11. Ghaoui R, Garb J, Gordon F et al. (2015) Impact of geography on organ allocation: Beyond the distance to the transplantation center. *World J Hepatol* 7:1782-1787
12. Goldberg DS, French B, Forde KA et al. (2014) Association of distance from a transplant center with access to waitlist placement, receipt of liver transplantation, and survival among US veterans. *Jama* 311:1234-1243
13. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR et al. (2009) A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 360:491-499
14. Jochmans I, Van Rosmalen M, Pirenne J et al. (2017) Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation* 101:1542-1550
15. Kim W, Wolff S, Ho V (2016) Measuring the Volume-Outcome Relation for Complex Hospital Surgery. *Appl Health Econ Health Policy* 14:453-464
16. Krell RW, Girotti ME, Dimick JB (2014) Extended length of stay after surgery: complications, inefficient practice, or sick patients? *JAMA Surg* 149:815-820
17. Kwong A, Hameed B, Syed S et al. (2022) Machine learning to predict waitlist dropout among liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma. *Cancer Medicine* 11:1535-1541
18. Lau L, Kankanige Y, Rubinstein B et al. (2017) Machine-Learning Algorithms Predict Graft Failure After Liver Transplantation. *Transplantation* 101:e125-e132
19. Matis S, Doyle H, Marino I et al. (1995) Use of neural networks for prediction of graft failure following liver transplantation. In: *Proceedings Eighth IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems*. IEEE, p 133-140

20. Meara JG, Leather AJ, Hagander L et al. (2016) Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Int J Obstet Anesth* 25:75-78
21. Müller PC, Kabacam G, Vibert E et al. (2020) Current status of liver transplantation in Europe. *International Journal of Surgery* 82:22-29
22. Nimptsch U, Mansky T (2017) Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. *BMJ Open* 7:e016184
23. Otto G (2018) Donor Shortage in Germany: Impact on Short- and Long-Term Results in Liver Transplantation. *Visc Med* 34:449-452
24. Payani E, Koliogiannis D, Schoenberg MB et al. (2023) Frequent Follow-Up of Delisted Liver Transplant Candidates Is Necessary: An Observational Study about Characteristics and Outcomes of Delisted Liver Transplant Candidates. *J Clin Med* 12
25. Peerdeman KJ, Van Laarhoven AIM, Keij SM et al. (2016) Relieving patients' pain with expectation interventions: a meta-analysis. *Pain* 157:1179-1191
26. Regulation P (2016) Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council. *Regulation (eu)* 679:2016
27. Ritschl PV, Wiering L, Dziodzio T et al. (2020) The Effects of MELD-Based Liver Allocation on Patient Survival and Waiting List Mortality in a Country with a Low Donation Rate. *J Clin Med* 9
28. Seshadri RM, Besur S, Niemeyer DJ et al. (2014) Survival analysis of patients with stage I and II hepatocellular carcinoma after a liver transplantation or liver resection. *HPB (Oxford)* 16:1102-1109
29. Vonlanthen R, Lodge P, Barkun JS et al. (2018) Toward a Consensus on Centralization in Surgery. *Ann Surg* 268:712-724
30. Webb GJ, Hodson J, Chauhan A et al. (2019) Proximity to transplant center and outcome among liver transplant patients. *Am J Transplant* 19:208-220

6. Danksagung

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern und meiner Frau für ihre unermüdliche Unterstützung bedanken. Eure Liebe, Geduld und Ermutigung ist für mich eine tägliche Motivation immer mein Bestes zu geben und mit Freude meinen Beruf auszuüben. Nur durch die Freiräume, welche ihr mir ermöglicht, ist wissenschaftliche Arbeit neben der Klinik möglich.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen wissenschaftlichen Mentoren Herrn Prof. Markus Guba und Herrn PD. Dr. med. Markus Schoenberg. Ihre fachliche Expertise, ihre konstruktive Kritik und ihre inspirierenden Ideen haben meine Arbeit maßgeblich beeinflusst und mich zu neuen Denkansätzen angeregt. Viele der aufgeführten Arbeiten sind nur durch ihre Unterstützung möglich gewesen. Herr Prof. Guba hat mich am Anfang meiner wissenschaftlichen Laufbahn in seiner Arbeitsgruppe aufgenommen. Dafür und für sein großes Vertrauen bin ich ihm aufrichtig Dankbar.

Auch meinem Chef, Herrn Prof. Werner, möchte ich herzlich danken. Durch sein Vertrauen, stetige Ermutigung in meine Fähigkeiten und seine Unterstützung habe ich die Möglichkeit bekommen, an diesem spannenden Projekt zu arbeiten und wertvolle Erfahrungen zu sammeln.

Danke, dass Sie/Ihr immer an mich geglaubt habt und mich auf meinem Weg begleitet habt. Hoffentlich folgen noch viele erfolgreiche Projekte.

Mit großer Dankbarkeit,

Nikolaus Börner